

## СПАЕЧНАЯ БОЛЕЗНЬ: ЛИПКИЙ ВОПРОС

**Томин М.С.** – к.мед.н., ассистент

Кафедра хирургических болезней

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

### ИСТОРИЯ, ДЕФИНИЦИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Адгезия биологических тканей и клеточных элементов, опосредуемая через различные механизмы, играет важную роль в поддержании гомеостаза.

Уникальные свойства брюшины позволяют отграничить патологический очаг при перфорации полых органов, их травме и воспалительных заболеваниях. В хирургии адгезионные свойства брюшины позволяют повысить надежность герметизма кишечного шва, анастомозов, обеспечивают прочную фиксацию органов при выполнении различных видов пликации.

С другой стороны, указанные свойства брюшины, даже после проведения минимально инвазивных операций, могут привести к развитию спаек, требующих выполнения повторных операций.

Спайками принято называть фиброзные тяжи, соединяющие отдельно лежащие органы и/или внутреннюю поверхность брюшной стенки.

Первые публикации появились в конце XVIII века, когда J. Hunter (1793) описал случаи образования внутрибрюшных спаек вследствие огнестрельных ранений живота. В отечественной литературе первые фундаментальные работы принадлежат П.Д. Добровольскому (1838). В 1848 г. Н.И. Пирогов выполнил одну из первых операций по поводу спаечной кишечной непроходимости. Е. Рауг (1914) выделяет внутрибрюшные спайки как самостоятельную нозологическую единицу. В отечественной литературе внутрибрюшные спайки, манифестирующие нарушением функции органов брюшной полости, получило название “спаечной болезни”, дефиниция и классификация которого до сих пор остаются дискуссионными. В зарубежной литературе чаще используется термин “расстройства связанные со спайками” (adhesion-related disorders). При внутритазовой локализации спаек зарубежные гинекологи используют термин “спаечная болезнь таза” (pelvic adhesive disease). В МКБ 10 данная патология имеет следующие шифры:

- К 56.5 – кишечные спайки с непроходимостью
- К 66.0 – брюшинные спайки
- N 73.6 – тазовые перитонеальные спайки у женщин
- N 99.4 – послеоперационные спайки в малом тазу

Частота образования спаек после первой лапаротомии варьирует от 10,4% до 67%, при повторных лапаротомиях достигает уже 93%, а после открытых операций на малом тазу составляет 97-100%. Около 6% повторных госпитализаций в хирургические стационары связаны непосредственно со спайками. По данным исследовательской группы SCAR (Surgery and Clinical Adhesions Research), проводившей исследования в Швеции, у 30% пациентов перенесших операции на органах брюшной полости и малого таза в течение 10 лет возникают клинические проявления спаек. Из них в течение первого года госпитализируется 20% пациентов, среди которых 4,5% по поводу тонкокишечной непроходимости. Наиболее часто спайки, требующие госпитализации развиваются после открытых гинекологических операций (7,5 на 100 операций). В ретроспективных исследованиях, проведенных в Канаде,

установлено, что наиболее часто тонкокишечная непроходимость возникает после открытой тотальной гистерэктомии (13,6-16,3 на 1000 операций).

Внутрибрюшные спайки являются причиной удлинения продолжительности повторных операций, неудовлетворительных результатов лечения, низкого качества жизни, а так же крупных экономических затрат. Ежегодные затраты на лечение спаечной кишечной непроходимости в Швеции составляют \$20 млн. В Великобритании на обследование и лечение женщин хроническим тазовым болевым синдромом, обусловленным спайками, ежегодно затрачивается £600 млн. В США на лечение всех заболеваний, связанных со спайками тратится \$1 млрд в год. Наиболее значимыми осложнениями спаек являются:

- **Кишечная непроходимость.** По данным большинства авторов внутрибрюшные сращения вызывают кишечную непроходимость в 40% случаев. Послеоперационная летальность зависит от сроков госпитализации, возраста, количества перенесенных операций и варьирует в пределах 13-55%.
- **Бесплодие.** Частота бесплодия после перенесенных общехирургических и гинекологических операций составляет 15-20%. Спаечный процесс вызывает изменение анатомии придатков матки, нарушая транспорт гамет. Частота наступления беременности после адгезиолиза составляет 32% в течение 12 месяцев и 45% в последующие 24 месяца против 11% и 16% у нелеченных, соответственно.
- **Абдоминальный / тазовый болевой синдром.** Примерно 25% всех гинекологических визитов связано с тазовым болевым синдромом, который в 30%-50% случаев обусловлен диагностической лапароскопией и в 5% гистерэктомией. Взаимосвязь между спайками и тазовыми болями до конца не выяснены. Несмотря на то, что нервные волокна определяются во внутритазовых спайках их значение невелико, поскольку они так же определяются в спайках у пациентов без болевого синдрома. Более того нет связи между объёмом спаечного процесса и интенсивностью болей. Общепринятым считается, что спайки могут вызывать висцеральные боли за счет ограничения подвижности внутренних органов. В рандомизированном исследовании в группе больных с хроническим болевым синдромом, которым выполнялась лапаротомия с адгезиолизом и просто диагностическая лапаротомия, было установлено, что адгезиолиз эффективен только при наличии массивного спаечного процесса, вовлекающего кишечник. Несмотря на возможность адгезиолиза, нельзя с уверенностью прогнозировать купирование болевого после устранения спаек.

## ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изучению вопроса внутрибрюшного спайкообразования посвящено большое количество работ, в 1996 г. под руководством David Wiseman было создано международное общество по изучению спаек (International Adhesion Society - IAS), однако, до сих пор не разработаны эффективные рекомендации по их профилактике и лечению.

Инициация процесса образования спаек происходит за счет травмы брюшины, причиной которой могут быть: механическое или термическое повреждение, инфекция, реакция на инородные тела, химическое воздействие, ишемия, радиационное облучение.

## 1. Фибрин

Внутрибрюшные спайки формируются при плотном соприкосновении поврежденных висцерального и/или париетального листков брюшины. Повреждение брюшины инициирует высвобождение стромальными тучными клетками гистамина и кининов, которые повышают сосудистую проницаемость. Образующий экссудат, богатый фибрином откладывается между поврежденными серозными поверхностями. Эти пленчатые фибриновые спайки нестабильны и деградируют под действием протеаз фибринолитической системы в течение 72 часов. Процесс заживления характеризуется комбинацией фиброза и мезотелиальной регенерации. В отличие от кожных ран, заживление которых начинается с краёв, восстановление дефектов брюшины, напротив, происходит из мезенхимы, расположенной в дне раны. В результате, заживление дефектов брюшины, независимо от их размеров, происходит сравнительно быстро. Если фибринолитическая активность низкая и не происходит быстрого удаления фибрина путём абсорбции либо фибринолиза, то в него мигрируют фибробласты, мезотелиальные и эндотелиальные клетки, накапливается коллаген, прорастают кровеносные сосуды и к концу 1 недели формируются прочные фиброзные спайки. Такие сроки образования плотных спаек часто совпадают с развитием спаечной кишечной непроходимости в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, плотное прилегание поврежденных серозных поверхностей и нарушение баланса между образованием фибриновых наложений и фибринолизом являются ключевым моментом в образовании спаек.



1. Jack D. Sticky situations: surgical adhesions and adhesives. The Lancet.1998; Vol.351 (9096): 118.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. Fertil Steril. 2008; 90 (Suppl 3):144-149.

## **2. Фибринолиз**

В процессе нормальной репарации фибрин деградирует под действием фибринолитической протеазы – плазмина. Плазмин образуется из своего неактивного предшественника – плазминогена, который активируется в свою очередь двумя физиологическими активаторами плазминогена (PAs): тканевым активатором плазминогена (tPA) и урокиназным типом активатора плазминогена (uPA). Снижение фибринолитической активности может происходить, главным образом, за счет снижения уровня плазминогена под действием  $\alpha_1$ -антиплазмина. Другим механизмом может быть снижение уровня PAs под действием специфических ингибиторов PA (PAIs). Несмотря на то, что tPA и uPA оба активируют плазминоген, они обладают различной белковой структурой с различной тканеспецифической экспрессией и биологической активностью. tPA в основном обеспечивает удаление фибрина из сосудистого русла за счет его высокой аффинности к последнему. Действие uPA связано с перичеселлюлярным фибринолизом путем деградации компонентов матрицы фибрина и активации протеаз и факторов роста экстраваскулярной локализации. В последних исследованиях установлено, что пролонгированные лапароскопические операции способствуют снижению уровня tPA. Кроме того, внутрибрюшная инфекция и местные воспалительные процессы значительно снижают фибринолитическую активность перитонеальной жидкости и тканей, что приводит к усиленному спайкообразованию.

## **ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

Теоретически образование спаек можно предотвратить путем минимизации хирургической травмы (использование смоченных салфеток, деликатное отношение к тканям), предотвращения попадания иммуногенных инородных тел (перчаточный тальк и пудра, нерассасывающиеся материалы, дренажи). Так же уменьшая интенсивность воспалительной реакции путем ингибирования коагуляционного каскада и стимулирования фибринолиза, либо использованием специальных барьерных материалов, разделяющих поврежденные ткани.

### **1. Минимизация хирургической травмы**

Снижение риска образования послеоперационных спаек можно достичь путем безопасной хирургической техники, основанной на принципах микрохирургии, включающей бережное отношение к тканям, тщательный гемостаз, удаление всех некротически измененных тканей, минимизации ишемии и мобилизации органов / тканей, использования современного неиммуногенного шовного материала, а так же предупреждения попадания инородных тел и инфекции.

Риск формирования спаек в области передней брюшной стенки после лапароскопических операций ниже, чем при лапаротомии, поскольку зависит от длины разреза. Минимально инвазивная эндоскопическая хирургия (NOTES, одноступенчатые операции) характеризуется снижением травматичности, предотвращением контаминации инородными телами, такими как перчаточный тальк и хлопковая пыль лапаротомных салфеток, обеспечивает прецизионность манипуляций с тканями, уменьшая вероятность образования спаек. Другим фактором спайкообразования является послеоперационная инфекция, которая возникает чаще при лапаротомии, чем при лапароскопии. Пневмоперитонеум обладает эффектом тампонирования, который благоприятно влияет на

локальный гемостаз в ходе операции. Однако, негативным моментом использования инфуляторов является их свойство высушивать брюшину, что значительно повышает риск образования спаек. В проведенных экспериментальных исследованиях доказано, что риск спайкообразования повышается при удлинении продолжительности операции и внутрибрюшного давления.

Вопрос об ушивании брюшины остается дискуссионным. В исследованиях показано, что частота образования спаек после ушивания брюшины лапаротомной раны составляет около 22%, а в случае, когда брюшина не ушивается – 16%.

## **2. Вспомогательные хирургические методики**

Для снижения риска спайкообразования общепринятым является выполнение следующих мероприятий: использование противовоспалительных препаратов, промывание брюшной полости различными препаратами и барьерные методы.

### **2.1. Противовоспалительные препараты**

Проводятся клинические и экспериментальные исследования по применению системных и топических противовоспалительных препаратов (НПВС, глюкокортикостероиды, прометазин), однако их эффективность пока не доказана.

### **2.2. Внутрибрюшное введение препаратов**

Лаваж брюшной полости растворами антибиотиков для борьбы с инфекцией не препятствует образованию спаек, напротив, некоторые из них стимулируют процесс спайкообразования.

Метод “гидрофлотации”, суть которого заключается во внутрибрюшном введении растворов (декстрана, кристаллоидов и др.) вместе с гепарином и/или кортикостероидами для разобщения соприкасающихся органов, так же не показал своей эффективности.

Противоспаечный препарат Icodextrin 4% (Baxter Healthcare) представляет собой водорастворимый крупномолекулярный полимер глюкозы, растворенный в кристаллоиде. Icodextrin действует как коллоидный осмотический агент, удерживающий воду в брюшной полости на протяжении 3-4 дней. Icodextrin попадает в системный кровоток через лимфатические сосуды брюшины, затем метаболизируется под действием  $\alpha$ -амилазы в низкомолекулярный олигосахарид и выводится из организма путем почечной экскреции. Предварительные рандомизированные пилотные исследования показали его эффективность, однако, при обзоре метаанализов не выявлено достаточного количества доказательств по предотвращению образования спаек. FDA одобрила использование Icodextrin в качестве дополнительного метода профилактики спайкообразования для пациентов, которым проводится лапароскопический адгезиолиз.

Гепарин был предложен для снижения риска спайкообразования путем ингибирования коагуляционного каскада и активации фибринолиза. Однако, его введение в брюшную полость не показало ожидаемого эффекта и сопряжено с риском внутрибрюшного кровотечения при недостаточно качественном интраоперационном гемостазе.

С точки зрения патогенеза образования спаек, когда имеется нарушение баланса между образованием фибрина и фибринолизом теоретически обоснованным является применение tPA. Результаты проведенных исследований на животных демонстрируют значительное снижение частоты формирования спаек.

### 2.3. Барьерные методы

Твердые материалы и жидкие вещества, препятствующие соприкосновению органов с париетальной брюшиной позволяют снизить риск образования спаек, но не компенсируют грубую операционную технику хирурга. Применение барьерного метода основано на устранении соприкосновения органов со стенками брюшной полости. Большинство материалов данной группы было разработано в США.

Биодеградируемая мембрана Seprafilm (Genzyme) состоит из натрий гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы. Карбоксиметилцеллюлоза нетоксична, используется в качестве пищевого наполнителя, в косметологии и фармации. Натрий гиалуроновая кислота - прозрачная и абсорбируемая пленка, которая на протяжении 7 суток разделяет поверхности близлежащих органов и тканей. В метаанализах недостаточно доказательств, указывающих на высокую эффективность данного метода. В крупном многоцентровом исследовании, включающем 1701 пациента, которым проводилась резекция тонкой кишки, последние были рандомизированы на две группы: в одной имплантировалась мембрана Seprafilm, а в другой операция проводилась без неё. Результаты показали отсутствие значимой разницы по частоте возникновения спаечной тонкокишечной непроходимости в обеих группах. Использование мембраны Seprafilm ограничено в основном лапаротомией, поскольку мембрана легко разрушается и требует аккуратного обращения. После смачивания мембрана мгновенно прилипает к поверхности и после этого уже не смещается. Seprafilm разрешена к применению в США.

Окисленно-восстановленная целлюлоза (Interceed, Ethicon) – это рассасывающаяся мембрана, которая расщепляется до моносахаридов через 2 недели после аппликации. Для имплантации не требуется фиксации с помощью шовного материала. В рандомизированных контролируемых клинических исследованиях показано, что использование Interceed после лапароскопических и открытых операций привело к снижению частоты и объёма новых и рецидивных спаек на 50%-60%. В клинических исследованиях, в отличие от экспериментальных, установлено, что добавление гепарина в окисленно-восстановленную целлюлозу не повышает эффективности данного метода. Interceed разрешен к применению на территории США в качестве метода профилактики спаек.

Gore-Tex Surgical Membrane (W.L. Gore Corp.) – нерастворимая мембрана, изготовленная из тонких листов (0,1 мм) растянутого политетрафторэтилена со средним диаметром пор менее 2 мкм. В отличие от других материалов, данная мембрана должна фиксироваться к тканям швами. В проводимых исследованиях установлено, что политетрафторэтилен более эффективен, чем окисленно-восстановленная целлюлоза, однако сдерживающим фактором к её широкому применению является необходимость наложения фиксирующих швов и его удаления в отдаленном периоде.

Раствор гиалуроновой кислоты (Sepracoat, Genzyme) – компонент внеклеточного матрикса, который после имплантации растворяется в течение 5 суток. В исследованиях по эффективности Sepracoat имеются противоречивые результаты, однако, на сегодня основной областью его применения является оперативная гинекология. В США FDA пока не выдало разрешение на применение данного препарата для профилактики спаечного процесса.

Полиэтиленгликоль, входящий в состав препаратов для очищения кишечника от каловых масс (Фортранс, Форлак, Эндофальк) и мазей для ведения раневого процесса (Левосин, Левомеколь, Офлокаин и др.) был предложен для профилактики спайкообразования. Spraygel (Confluent Surgical) поставляется в виде спрея, который распыляется на дефекты брюшины. Через несколько секунд после нанесения гель склеивается с тканью. Результаты ранних этапов клинических исследований показали

высокую эффективность, однако для более точного определения эффективности необходимы дальнейшие исследования. В США данный препарат пока не допущен для клинического применения. Мазевые формы, содержащие полиэтиленгликоль не рекомендуется вводить в брюшную полость, особенно в область паренхиматозных органов, поскольку препарат обладает высокой осмотической активностью и может привести к дегидратационному повреждению паренхимы.

Карбоксиметилцеллюлоза (Мезогель, Линтекс) представляет собой вязкую прозрачную массу, бесцветную или желтоватого цвета, имеющую однородную структуру, без комков и посторонних включений. При попадании в брюшную полость не оказывает общетоксического, алергизирующего и местно-раздражающего действия. Гель эффективен в присутствии крови, экссудата, не является питательной средой для микроорганизмов, не инкапсулируется. По механизму действия схож с окисленно-восстановленной целлюлозой, разрешен к применению в Украине и Российской Федерации.

## ВЫВОДЫ

- Послеоперационные спайки являются естественным следствием повреждения тканей и их заживления
- Послеоперационные внутрибрюшные спайки могут приводить к кишечной непроходимости, болям и бесплодию
- Комплексное использование микрохирургических принципов, минимально инвазивной хирургии и внутрибрюшное введение вспомогательных препаратов может снизить риск образования спаек
- В настоящее время не получено достаточных доказательств эффективности противовоспалительных препаратов в профилактике спайкообразования
- Несмотря на то, что применение некоторых противоспаечных барьерных методов показали хорошие результаты, на сегодняшний день нет убедительных доказательств эффективности данного метода в отношении снижения риска спаечной кишечной непроходимости, абдоминального и тазового болевого синдрома, а так же бесплодия

## ЛИТЕРАТУРА

1. Верхулецкий И.Е., Е.И. Верхулецкий. Аспекты морфологии и классификации спаечного процесса органов брюшной полости // Український Журнал Хірургії. – 2009. – № 3. - С.30-33.
2. Бебуришвили А.Г., Воробьев А.А., Михин И.В., Попова И.С. Спаечная болезнь // Эндоскопическая хирургия. – 2003. - №1. – С.51-63.
3. Дарагмех М.М. Характеристика системного и локального иммунитета при воспалительном поражении брюшины, как развития спаечной болезни // Буковинський медичний вісник. – 2007. - Том 11, №1. – С. 16-19.

4. Матвеев Н.Л., Арутюнян Д.Ю. Внутрибрюшные спайки – недооцениваемая проблема (обзор литературы) // Эндоскопическая хирургия. – 2007. - №5. – С.60-69.
5. Попов А. А., Мананникова Т. Н., Шагинян Г. Г., Мачанските О. В. и соавт. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. - №4. – С.21-23.
6. Федоров В. Д., Кубышкин В. А., Козлов И. А. Хирургическая “эпидемиология” образования спаек в брюшной полости // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – №6. – С.14-16.
7. Sulaiman H., Dawson L., Laurent G. J., Bellingan G. J. et al. Role of plasminogen activators in peritoneal adhesion formation. *HerrickBiochemical Society Transactions*. 2002; 30(2): 126-131.
8. Fabiano G., Pezzolla A., Maiorino R., Ferrarese F. Peritoneal adhesions: pathophysiology. *Il Giornale di chirurgia*. 2008; 29(3):115-25.
9. Falk K., Lindman B., Bengmark S., Larsson K., Holmdahl L. Prevention of adhesions by surfactants and cellulose derivatives in mice. *Eur J Surg*. 2001 Feb; 167(2):136-41.
10. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg*. 2001;18(4):260-73.
11. Cohen Z., Senagore A.J., Dayton M.T., Koruda M.J. et al. Prevention of postoperative abdominal adhesions by a novel, glycerol/sodium hyaluronate/carboxymethylcellulose-based bioresorbable membrane: a prospective, randomized, evaluator-blinded multicenter study. *Dis Colon Rectum*. 2005 Jun;48(6):1130-9.
12. Brokelman W.J., Holmdahl L., Bergström M., Falk P., Klinkenbijl J.H., Reijnen M.M. Peritoneal fibrinolytic response to various aspects of laparoscopic surgery: a randomized trial. *J Surg Res*. 2006 Dec;136(2):309-13.
13. Zeng Q., Yu Z., You J., Zhang Q. Efficacy and safety of Seprafilm for preventing postoperative abdominal adhesion: systematic review and meta-analysis. *World J Surg*. 2007 Nov;31(11):2125-31.
14. Brokelman W.J., Holmdahl L., Janssen I.M., Falk P., Bergström M. et al. Decreased peritoneal tissue plasminogen activator during prolonged laparoscopic surgery. *J Surg Res*. 2009 Jan;151(1):89-93.
15. Al-Sahaf O., El-Masry S. The use of porcine small intestinal submucosa mesh (SURGISIS) as a pelvic sling in a man and a woman with previous pelvic surgery: two case reports. *J Med Case Reports*. 2009 Feb 23;3:70.
16. Costa R.G., Lontra M.B., Scalco P., Cavazzola L.T., Gurski R.R. Polylactic acid film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir Bras*. 2009 Mar-Apr;24(2):128-35.
17. Ansaloni L., Catena F., Coccolini F., Fini M. et al. Peritoneal adhesions to prosthetic materials: an experimental comparative study of treated and untreated polypropylene meshes placed in the abdominal cavity. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2009 Jun;19(3):369-74.
18. Aksoy F., Vatansev C., Tekin A., Pamukcu A. et al. Effect of ascitic media formed by glycerin on the prevention of peritoneal adhesions. *Eur Surg Res*. 2009;43(1):29-33.
19. Minaev S.V., Obozin V.S., Pustoshkina L.T., Barnash G.M., Tuliubaev I.N. New aspects of pathogenesis of adhesive process in the abdominal cavity. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2009;168(1):45-9.



20. Degenhardt P., Pelzer M., Fischer B., Kraft S. et al. Reduction of Postoperative Adhesions by Perfluorocarbons: An Experimental Study in a Rat Model. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Jun 23.
21. Maghsoudi H., Askary B. The effect of piroxicam on the formation of postoperative, intraabdominal adhesion in rats. *Saudi J Gastroenterol.* 2008 Oct;14(4):198-201.
22. Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Parker M.C. et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999 May 1;353(9163):1476-80.
23. Ansaloni L., Fausto C., Federico C., Milena F. et al. Peritoneal Adhesions to Prosthetic Materials: An Experimental Comparative Study of Treated and Untreated Polypropylene Meshes Placed in the Abdominal Cavity. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2009, 19(3): 369-374.
24. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril.* 2008; 90(Suppl 3):144-149.
25. Liakakos T., Thomakos N., Fine P.M., Dervenis C., Young R.L. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. Recent advances in prevention and management. *Dig Surg.* 2001;18(4):260-73.
26. Burnett S.H., Beus B.J., Avdiushko R. Development of Peritoneal Adhesions in Macrophage Depleted Mice. *J Surg Res.* 2006;Vol. 131: 296-301.
27. Ricardo G., Marcelo B., Priscila S., Leandro T. Polylactic acid film versus acellular porcine small intestinal submucosa mesh in peritoneal adhesion formation in rats. *Acta Cir. Bras.* 2009; 24 (2).
28. Yagmurlu A., Barlas M., Gursel I., Gokcora I.H. Reduction of Surgery-Induced Peritoneal Adhesions by Continuous Release of Streptokinase from a Drug Delivery System. *Eur Surg Res.* 2003;35:46-49.
29. Hunter J. A treatise on the blood, inflammation and gun-shot wounds. London: G Nichol, 1794: P.531.
30. Jack D. Sticky situations: surgical adhesions and adhesives. *The Lancet.* 1998; Vol.351 (9096): 118.